



TITLE:

膀胱原発リンパ上皮腫様癌の1例

AUTHOR(S):

藤野, 智大; 久保田, 聖史; 西山, 隆一; 寒野, 徹; 岡田, 崇; 東, 義人; 山田, 仁; 岡本, 英一

CITATION:

藤野, 智大 ...[et al]. 膀胱原発リンパ上皮腫様癌の1例. 泌尿器科紀要
2014, 60(10): 507-511

ISSUE DATE:

2014-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/191170>

RIGHT:

許諾条件により本文は2015/11/01に公開

膀胱原発リンパ上皮腫様癌の1例

藤野 智大¹, 久保田聖史¹, 西山 隆一¹, 寒野 徹¹
岡田 崇¹, 東 義人¹, 山田 仁¹, 岡本 英一²¹医仁会武田総合病院泌尿器科, ²医仁会武田総合病院臨床病理科

A CASE OF LYMPHOEPITHELIOMA-LIKE CARCINOMA OF THE BLADDER

Toshio FUJINO¹, Masashi KUBOTA¹, Ryuichi NISHIYAMA¹, Toru KANNO¹,
Takashi OKADA¹, Yoshihito HIGASHI¹, Hitoshi YAMADA¹ and Eiichi OKAMOTO²¹The Department of Urology, Ijinkai Takeda General Hospital²The Department of Pathology, Ijinkai Takeda General Hospital

Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) of the bladder is very rare and only a few cases have been reported so far. Here, we report a case of LELC of the bladder with distant metastasis. A 73-year-old man presented with macroscopic hematuria and miction pain. Cystoscopy revealed non-papillary tumor and tissue biopsy was performed. Histopathological examination showed pure type of LELC in the bladder. Fludeoxyglucose positron emission tomography revealed lymph node metastasis. The tumor progressed rapidly and the patient died 4 months later. Although the prognosis of pure type of LELC has been reported to be good, our case indicates that the prognosis of pure type with distant metastasis may be poor.

(Hinyokika Kiyo 60 : 507-511, 2014)

Key words : Lymphoepithelioma-like carcinoma, Bladder cancer

緒 言

リンパ上皮腫様癌 (LELC: lymphoepithelioma-like carcinoma) とは, 咽頭, リンパ上皮腫に組織型が類似し, 子宮, 肺, 胃, 皮膚, 膀胱などに発生したものとされる. 全膀胱腫瘍の0.4~1.3%を占めるとされ¹⁾, われわれが調べた限りではわが国では三例報告されているのみであり, 非常に稀な腫瘍である. 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 (第1版), 2011の組織分類で, 特殊型の1つにリンパ上皮腫様型 (lymphoepithelioma-like variant) が新たに加わっている¹⁾が, 同腫瘍に対するわれわれの認識は非常に低く, 今後, 継続して知見を広げていくことが重要であると考えられる.

症 例

患者: 73歳, 男性

主訴: 血尿, 排尿時痛

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 10年前にS状結腸癌でハルトマン術施行後 (高分化型腺癌, stage IIIa, S1 II型, pT3pN0M0, D2郭清), 術後癒着性イレウス.

現病歴: 1カ月前より肉眼的血尿, 排尿時痛を主訴に近医を受診. 膀胱炎を疑われ, 抗生剤投与を受けたが症状軽快しないために当科紹介受診した. 腹部エコー検査で膀胱腫瘍を疑われたため, 膀胱鏡検査が行われた. 膀胱頂部に広基性非乳頭型腫瘍を認めたた

め, 精査加療目的で当科入院となった.

入院時現症および理学的所見: 身長 165 cm, 体重 48 kg, 意識清明, 体温正常, 腹部平坦軟, 圧痛なし. 左側腹部に人工肛門造設後. その他特記すべき異常は認めなかった.

検尿: 蛋白 (2+), 潜血 (3+), 糖 (-), 赤血球 1~4/hpf, 白血球 5~9/hpf.

尿細胞診: Class IIIb, N/C 比の高く核クロマチンの増量や核形不整また核の大小不同所見を認め, 尿路上皮由来の異型細胞が疑われた.

血液検査所見: CA19-9 が 44.9 U/ml (正常上限: 37.0 U/ml) と軽度上昇を認めたが, その他の腫瘍マーカーは, AFP 1.0 ng/ml (≤ 10), CEA 3.3 ng/ml (≤ 5.0), NSE 9.8 ng/ml (≤ 16.3), PSA 0.43 ng/ml (≤ 4.0), SCC 抗原 0.5 ng/ml 以下 (≤ 2.0) とすべて基準値以内であり, その他, 血球算定, 生化学的検査にも特記すべき異常は認めなかった.

膀胱鏡所見: 膀胱頂部に広範な浮腫を伴う 3~4 cm 大で易出血性の広基性非乳頭型腫瘍を認めた (Fig. 1 (a)).

画像所見: 造影 MRI では, 膀胱全層にわたる腫瘍像を認めた. また, 腹壁左側の肥厚を認め, 腹壁への浸潤が疑われた. また, 直腸との間にも腫瘍の浸潤または癒着性変化を疑わせる所見を認めた (Fig. 1 (b)). FDG-PET にて左右腸骨動静脈近傍 (右優位), 総腸骨動脈分岐部の直下の領域, 傍大動脈リンパ節領域に FDG 異常集積を伴う結節が認められ, 閉鎖リン

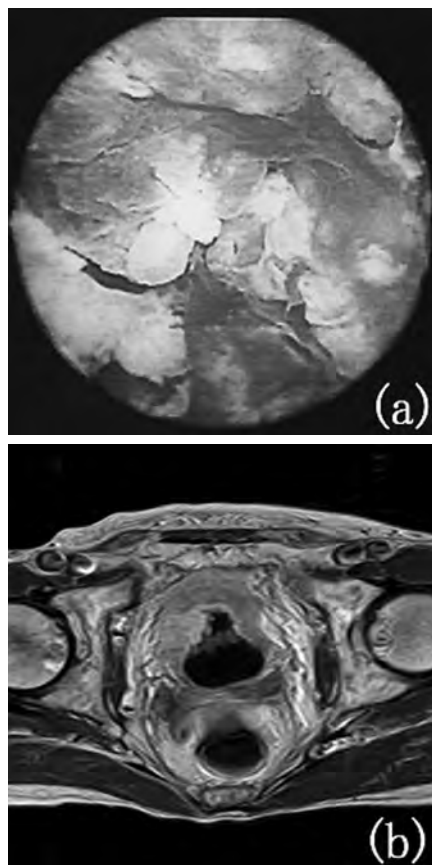


Fig. 1. (a) Cystoscopy shows that a non-papillary 3-4 cm sessile tumor with wide edema. (b) Gadolinium-enhanced T1-weighted MRI shows that the tumor infiltrating all layers of the bladder extends to the abdominal wall.

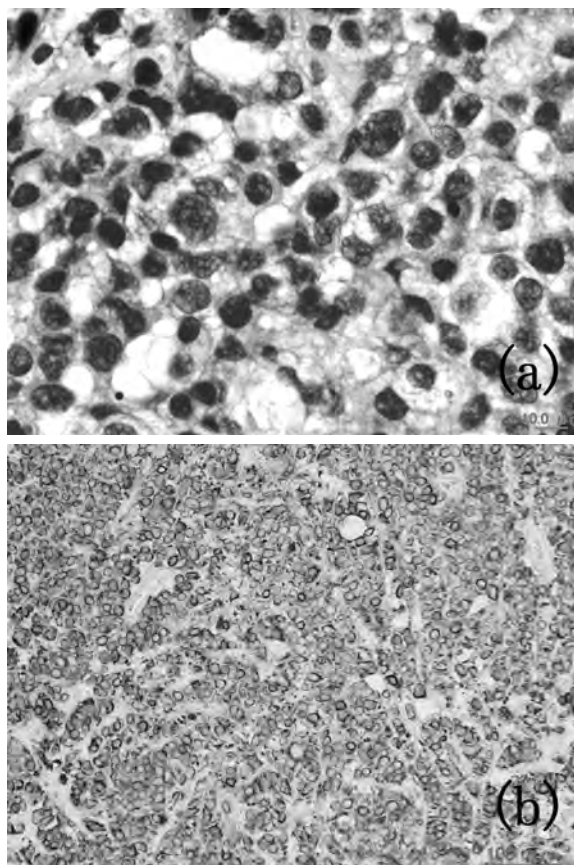


Fig. 3. (a): HE staining shows abnormal increase in a syncytial pattern of malignant cells like lymphocytic cells. (b): Cytokeratin 7 (CK7) staining shows intense positivity of tumor cells.



Fig. 2. FDG-PET shows abnormal uptake nodule in the sites near both iliac arteries (right side predominant), just under the common iliac artery bifurcation and paraaortic site.

パ節、総腸骨リンパ節、傍大動脈リンパ節転移が疑われた (Fig. 2)。

入院後経過：膀胱癌 cT4N3M1（腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約―第1版）と診断し、組織診断目的に TURBT を施行した。

病理組織学的所見：上皮組織を思わせる細胞は認めず、類円形空胞状の核を有するリンパ球類似の異型細胞の浸潤性増殖が認められた (Fig. 3 (a))。腫瘍が膀胱頂部に認めたことから尿膜管由来腫瘍の可能性も考えられたが組織型からは否定的であった。B-cell lymphoma を疑い、免疫染色施行したが CD3, CD5, CD15, CD20, CD30, CD79a, MUM1, Bcl-2 はすべて陰性で non-Hodgkin lymphoma および Hodgkin lymphoma は否定的であった。また、組織所見から小細胞癌の可能性も考えられたが CD56, synaptophysin, chromogranin A もすべて陰性であり小細胞癌も否定的であった。CK20 陰性で大腸癌の転移性再発も否定的であり、vimentin 陰性で sarcoma も否定的であった。最終的には CK7, AE1/AE3 の上皮性マーカーのみが陽性であった (Fig. 3 (b))。以上よりリンパ上皮腫様癌 (pure type) と診断した。また、術後に測定した可溶性 IL2 レセプタ抗体は 1,075 U/ml (基準値 135~483 U/ml) と軽度上昇を認めた。

術後経過：腫瘍が膀胱外浸潤している可能性、遠隔転移を認めること、癒着性イレウスの頻回な既往から、根治的手術を行うことは困難と判断し、腫瘍を縮

小さめることを目的に化学療法を選択することとした。24病日よりパクリタキセル (175 mg/m^2) + カルボプラチン (AUC5) を1コース施行したが G4 相当の好中球減少と G2 相当の血小板減少が生じることに加え (CTCAE v4.0), イレウス再発に伴い全身状態が悪化したこと, 本人が抗がん剤治療の継続を拒否されたため化学療法は中止となった。なお, 1コースの化学療法を行った時点での治療評価は原発巣, リンパ節病変ともに PD であった。

また膀胱腫瘍の尿管口への浸潤に伴う両側水腎症をきたし, 急速な腎機能の低下 (Cre 6.94 mg/dl , eGFR $6.8 \text{ ml/分/1.73 m}^2$) を認めたため86病日に経皮的右腎瘻を造設した。造設後は, 緩徐に腎機能の改善傾向を認めた。その後は, 本人が緩和医療を希望され, ホスピスに転院となった。転院後, 膀胱癌, 癌性腹膜炎による全身状態悪化のため, 118病日に死亡された。なお, 43病日に吐血を認めたため, 止血目的に上部内視鏡検査を施行したところ, 胃体上部前壁に出血を伴う腫瘍を疑わせる潰瘍性病変を認めたため組織生検を施行, 病理検査にて胃癌 (adenocarcinoma, pap + muc, group 5) が新たに認められた。膀胱腫瘍が遠隔転移した可能性も考慮し, 胃癌においても同様に免疫染色を行ったが, 今回の膀胱癌とは組織型は異なり, 同時性の重複癌と診断した。

考 察

リンパ上皮腫様癌 (LELC: lymphoepithelioma-like carcinoma) とは, 組織学的には合胞体状配列 (細胞が融合したような発育) を示す未分化な腫瘍細胞とその周辺の著明なリンパ球浸潤を特徴とし, 鼻咽頭のリンパ上皮腫 (lymphoepithelial carcinoma) に類似する。腫瘍細胞はリンパ球に隠れ不明瞭となるが, これと同様の組織像を示す腫瘍が唾液腺, 胸腺, 皮膚, 肺, 胃でも発生することが知られている。LELC の初期症状としては, リンパ球浸潤による激しい炎症に伴う肉眼的血尿, 排尿時痛が主訴となることが多く, 悪性リンパ腫, 慢性膀胱炎などの鑑別が必要である。診断には, 腫瘍細胞がケラチン (CK7, AE1/AE3) などの上皮性マーカーに陽性であることが有用となる。LELC が膀胱で確認されたのは, 1991年に Zukerberg により報告されたのが初めてであり, 全膀胱腫瘍のうち0.4~1.3%を占めるにすぎない非常に稀な腫瘍である²⁾。

本腫瘍の発癌過程には, 他臓器原発のリンパ上皮腫様癌で報告されているのと同様に Epstein-Barr (EB) virus による p53 遺伝子制御の異常が関与している可能性が考えられている。しかし, 膀胱原発の LELC において, EB virus を EBER-1 (Epstein Barr virus encoded RNA-1) に対する in situ hybridization で証明されたという報告はまだない³⁻⁵⁾。また, 尿路系 LELC の

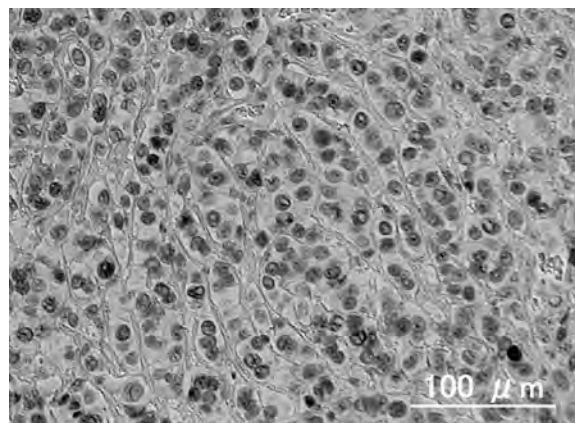


Fig. 4. Positive staining of p53 is predominantly observed in the nuclei of tumor cells.

場合には, EB virus とは別の経路で p53 遺伝子制御の異常が起きているとの報告もある⁶⁾。今回は, EBER-1 の検索は行っていないが p53 遺伝子蛋白の過剰発現を免疫染色で確認することができ (Fig. 4), 本症例でも p53 遺伝子制御の異常が起きている可能性が確認された。

LELC は, 尿路上皮癌との共存の状態により pure type (100%), predominant type ($\geq 50\%$), focal type ($<50\%$) に亜分類され, 治療法の選択, 予後が変わることが報告されている⁷⁾。pure, predominant type では比較的予後良好で, focal type は比較的予後不良であると現在まで報告されている。TURBT 組織像で pure type と診断された報告もあったが⁸⁾, 当初 TURBT 組織像で尿路上皮癌とされていたものが膀胱全摘除術組織像で pure type LELC と診断されたものもあった⁹⁾。したがって可能な限り膀胱全摘除術標本での病理検索が望ましいが, 本例は限局的な TURBT 標本採取しか行えなかった。腫瘍全体像の検索として不十分である可能性は否定できないが, 検索可能範囲内で LELC 像のみを認めたので, 本例では pure type とした。

LELC は平均年齢60歳以上の男性 (約7割が男性), T2~3 で発見されることが多い (T1: 10.7%, T2: 57.1%, T3: 30.4%)¹⁰⁾ が遠隔転移を伴う割合 (リンパ節転移を含む) は, 10~15%と低く, 膀胱全摘除術を施行された場合の5年生存率は59%と従来の進行性膀胱癌と比較して良好な値を示している (pure type で62%, predominant type で57%)¹¹⁾。LELC を構成するリンパ球はT, Bリンパ球の両方から成り, その割合はTリンパ球の割合が優位であり, そのうち大部分が細胞障害性T細胞であるとの報告もされている。その抗腫瘍効果が比較的良好な臨床経過と関係しているのではないかと考えられている^{3,6,7)}。

現時点で LELC に対する明確な治療法は確定していないが, pure, predominant type では従来の尿路上

Table 1. Reported cases of lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder with lymph node metastasis

| 症例 | 報告者 | 報告年 | 年齢 | 性別 | 病期分類 | 組織型 | 治療 | 予後 |
|----|-----------------|------|-----|-----|--------|-------------|-------------|-----------------------------|
| 1 | Bianchini | 1996 | 72 | 男 | T3bN+ | Pure | 膀胱全摘除術+化学療法 | 29カ月無再発 |
| 2 | Lopez-Beltrán A | 2001 | 69 | 女 | T2N1 | Pure | TURBT+化学療法 | 21カ月無再発 |
| 3 | Tamas EF | 2007 | n/a | n/a | T3N1 | Pure | 膀胱部分切除術 | 23カ月後肺転移出現 |
| 4 | Tamas EF | 2007 | n/a | n/a | T4N1 | Pure | 膀胱全摘除術 | 24カ月後骨盤内再発で放射線治療, 以降36カ月無再発 |
| 5 | Tamas EF | 2007 | n/a | n/a | T2N1 | Pure | 膀胱全摘除術 | 135カ月後肉腫様癌再発 |
| 6 | Tamas EF | 2007 | n/a | n/a | T3N1 | Not pure | 膀胱全摘除術 | 5カ月後皮膚転移出現 |
| 7 | Kozyrakakis | 2011 | 75 | 男 | T3bN1 | Predominant | 膀胱全摘除術+化学療法 | 26カ月無再発 |
| 8 | 自験例 | 2014 | 73 | 男 | T4N3M1 | Pure | TURBT+化学療法 | 4カ月後癌死 |

* n/a: not available.

皮膚と比較して化学療法（ほとんどの症例でプラチナ製剤をベースとした化学療法が施行されている¹²⁾）に反応しやすい¹³⁾とされており、T2以上の筋層浸潤を伴う進行例でもTURBTや膀胱部分切除術に加え、補助療法として化学療法を行うことで膀胱の温存が期待できるとされている¹⁰⁾。阿部ら¹⁴⁾は肺原発LELCの術後再発で、パクリタキセル+カルボプラチン併用化学療法を行い、忍容性も高く、症状緩和にも有効であったと報告しており、本症例でも同レジメンで治療した。

Focal typeでは、Serranoによると侵襲的な治療を要し、従来の尿路上皮癌に準じた膀胱全摘除術が必要であるとし、膀胱部分切除術を選択することは、尿路上皮癌が共存している可能性があること、その特徴である多巣性を有している可能性があることなどを考慮して、その選択には十分注意すべきであると報告している⁴⁾。

本症例では比較的予後の良いとされるpure typeであったが診断時にはすでに腹壁浸潤、リンパ節転移、遠隔転移を伴っていた。われわれの調べた限りでは、pure typeで診断時に遠隔転移を認めた報告はない。所属リンパ節転移を伴う報告は少数あり、Table 1に示す^{8,13,15)}。Pure, predominant type (T2~4)で所属リンパ節(N1)までの転移を伴う場合にTURBT、膀胱部分切除術、膀胱全摘除術の手術療法のみを施行されたグループでは術後の再発（遠隔転移を含む）を全例(4/4例)に認めたが膀胱全摘除術(T3:2例)、TURBT(T2:1例)に補助化学療法を追加したグループでは術後20カ月以上において再発を認めていなかった。所属リンパ節までの転移であり(anyTN1M0)、外科的切除が可能であれば手術療法を先行し、術後補助化学療法を行うことで従来の尿路上皮癌で報告されているのと同様にLELCにおいても予後の改善を期待できる可能性がある。しかし、pure, predominant typeで診断時に遠隔転移を認めた症例はなく、適切な治療法、予後は不明である。本症例では化学療法1

コースのみの施行であり治療効果を正確に判断することは難しいが、1コース施行時点では化学療法に対する反応は認められず、腫瘍は増大傾向を示し予後不良であった。診断時に遠隔転移を有する場合は、pure typeでも従来の尿路上皮癌と同様に予後不良である可能性が考えられる。

結 語

遠隔転移を有する膀胱原発リンパ上皮腫様癌(pure type)の1例を経験したので報告した。Pure typeでも診断時に遠隔転移を有する際は、従来の尿路上皮癌と同様に予後不良である可能性がある。

今後、本腫瘍に対する認識が広まり、新たな知見が得られることが強く期待される。

文 献

- 1) 内藤誠二：泌尿器科・病理・放射線科、腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約。日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編。第1版, pp 87-94, 金原出版, 東京, 2011
- 2) Zuckerberg LR, Harris NL and Young RH: Carcinomas of urinary bladder simulating malignant lymphoma: a report of five cases. *Am J Surg Pathol* **15**: 569-576, 1991
- 3) Lopez-Beltran A, Morales C, Reymundo C, et al.: T-zone histiocytes and recurrence of papillary urothelial bladder carcinoma. *Urol Int* **44**: 205-209, 1989
- 4) Gulley ML, Amin MB, Nichols JM, et al.: Epstein-Barr virus is detected in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma, but not in lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol* **26**: 1207-1214, 1995
- 5) Korabecná M, Ludvíková M and Skálová A: Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus in paraffin-embedded tissues of tumors with abundant lymphoid infiltration. *Neoplasma* **50**: 8-12, 2003
- 6) Izquierdo-García FM, García-Díez F, Fernández I, et al.: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder: three cases with clinicopathological and p53 pro-

- tein expression study. *Virchows Arch* **444** : 420-425, 2004
- 7) Amin BM, Ro JY, Lee KM, et al. : Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* **18** : 466-473, 1994
- 8) Lopez-Beltrán A, Luque RJ, Vicioso L, et al. : Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 13 cases. *Virchows Arch* **438** : 552-557, 2001
- 9) 栗原憲二, 水関 清, 桑島英樹, ほか : 膀胱原発リンパ上皮腫様癌腫の1例. *臨泌* **57** : 843-845, 2003
- 10) Serrano GB, Fúnez FA, López RG, et al. : Bladder lymphoepithelioma-like carcinoma. bibliographic review and case report. *Arch Esp Urol* **61** : 723-729, 2008
- 11) Singh NG, Mannan AA, Rifaat AA, et al. : Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: report of a rare case. *Ann Saudi Med* **29** : 478-481, 2009
- 12) Pantelides NM, Ivaz SL, Falconer A, et al. : Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a case report and review of systemic treatment options. *Urol Ann* **4** : 45-47, 2012
- 13) Tamas EF, Nielsen ME, Schoenberg MP, et al. : Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. *Mod Pathol* **20** : 828-834, 2007
- 14) 阿部徹哉, 田邊嘉也, 渡部 聡, ほか : 肺原発リンパ上皮腫様癌の術後再発に対し化学療法が奏効した1例. *癌と化療* **31** : 1215-1217, 2004
- 15) Kozyrakis D, Petraki C, Prombonas I, et al. : Lymphoepithelioma-like bladder cancer: clinicopathologic study of six cases. *Int J Urol* **18** : 731-734, 2011
- (Received on March 6, 2014)
(Accepted on June 3, 2014)